ONCOSOPPRESSORI

CARATTERISTICHE

- **CONTROLLO NEGATIVO SULLA PROLIFERAZIONE CELLULARE**
- Perdita della sua espressione o attività
- Deve avere un ruolo nell'iniziazione e/o nella progressione tumorale

Ipotesi "Two hits" (Knudson)

- Analisi statistica di comparazione di soggetti con **retinoblastoma ereditario e sporadico**
- Ipotizzò che fossero necessarie 2 mutazioni di un gene oncosoppressore (**gene Rb**) affinchè la malattia si manifestasse
- Osservazioni
  - Forma EREDITARIA
    - Alla nascita il soggetto presenta la mutazione di uno dei due alleli (-> predisposizione alla malattia)
    - Se anche il secondo allele muta -> malattia
  - Forma SPORADICA
    - Alla nascita il soggetto ha entrambi gli alleli sani
    - Dopo la mutazione del primo allele, se avviene anche quella del secondo si manifesta la malattia
  - La forma ereditaria si manifersta prima di quella sporadica

CLASSIFICAZIONE

- In base alla localizzazione dei fattori
  - **CLASSE 1 (superficie cellulare)**
    - **E-caderina**
    - **DCC/netrina**
      - DCC
      - Netrina
    - **Recettore del TGF-*β***
      - 3 proteine: recettore1 + recettore2 + endoglina
      - SMAD2
      - SMAD4
  - **CLASSE 2 (lato interno della membrana)**
    - **Neurofibromina** — NEUROFRBROMATOSI 1 (MALATTIA DI VON RECKLINGHAUSEN)
  - **CLASSE 3 (citosol)**
    - **PTEN**
      - Proteina = **fosfatasi e tensina omologo**
      - Blocca la via di Ras bloccando PI3K
      - Stabilizza i centromeri
      - (Gatekeeper e caretaker contemporaneamente)
      - Se mutata (entrambi gli alleli) -> STIMOLO PROLIFERATIVO
      - *SINDROME DI COWDEN*
    - **Merlin/NF2** — Gene = NF2; Proteina = merlina
    - **APC**
      - Proteina = **poliposi adenomatosa del colon**
      - Regolazione dei microtubuli del fuso mitotico (-> ruolo nella segregazione dei cromosomi nelle cellule figlie)
      - Interazione con beta-catenina
        - Sequestra la beta-catenina e ne promuove la degradazione via proteasoma
        - Sotto stimoli (fisiologici) come WNT, APC si stacca dalla beta-catenina — La beta-catenina va nel nucleo e promuove la trascrizione di geni per la proliferazione
      - (Gatekeeper e caretaker contemporaneamente)
      - Controllo dell'adesione cellulare
      - Se mutata (assente) -> beta-catenina STIMOLA COSTANTEMENTE LA PROLIFERAZIONE
      - *FAP*
    - **SMAD**
      - SMAD2, SMAD4
      - Inattivazione di SMAD -> CARCINOMA DEL P§ANCREAS (e 30% carcinoma del colon)
    - **VHL**
      - Proteina = **proteina di Von Hippel-Lindau (pVHL)**
      - Ossigeno
        - Presente — Lega HIF1-alpha e lo avvia alla degradazione via proteasoma
        - Assente — Lega HIF1-beta e lo veicola nel nucleo — Attivazione del programma trascrizionale dell'ipossia (-> angiogenesi)
      - Se mutata -> aumento di HIF -> STIMOLO ANGIOGENICO
      - *SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU*
  - **CLASSE 4 (nucleo)**
    - **Rb**
      - Inibitore della crescita (blocco del ciclo cellulare) e controllo del differenziamento — (gatekeeper)
      - Grado di fosforilazione
        - Ipofosforilato (forma attiva) — Sequestra E2F (fattore trascrizionale) e gli istoni deacetilasi e metil-trasferasi — (rende più compatta la cromatina)
          - Blocca la trascrizione
          - Blocca il passaggio da G1 a S
        - Iperfosforilato — Non sequestra E2F
          - Viene attivata la trascrizione
          - Si passa da G1 a S
      - Diverse modalità di inattivazione di Rb: mutazioni inattivanti, permetilazione, fosforilazione attivata, azione di oncoproteine
        - Mutato in: retinoblastoma, steosarcoma, tumore a piccole cellule delpolmone
        - Metilato (inattivato) in varie neoplasie cerebrali
      - *RETINOBLASTOMA*
        - *Forma ereditaria insorge ~ a 11 mesi; Forma sporadica insorge ~ a 22 mesi*
        - *Leucocoria*
        - *Soggetti con rischio di sviluppare osteosarcomi*
    - **WT1**
      - Proteina = **tumore di Wilms 1**
      - Espresso nel mesenchima metanefrico indifferenziato
        - Differenziamento dell'apparato uro-genitale
        - (Sviluppo del cuore)
      - Espresso nei progenitori emopoietici CD34+; viene down-regolato nel corso del differenziamento
      - (Gatekeeper)
      - Mutazioni
        - Non espresso -> Nefroblastoma
        - Overespresso -> Alcune forme di leucemia, soteliomi, tumore della mammella
      - *TUMORE DI WILMS (NEFROBLASTOMA)*
        - *Neoplasia rara che segue il modello "two hits" [MAX WILMS - 1899]*
        - *Forme:*
          - *Ereditaria (90%)* — *Bilaterale, insorgenza prima dei 2 anni, associata ad altre sindromi (es: sindrome di Denys-Drash)*
          - *Sporadica (10%)* — *Monolaterale, insorgenza intorno ai 5 anni, trattabile con chir+radioter*
    - **TP53** — Proteina = **p53**
    - **BRCA1, BRCA2**
- Funzionale
  - **GENI CARETAKER**
    - Mantengono stabile il genoma riparando il DNA
    - Se mutati, NON danno un vantaggio selettivo
  - **GENI GATEKEEPER**
    - Controllano negativamente la proliferazione (da una fase all'altra del ciclo cellulare) e inducono l'apoptosi — Complessivamente, inibiscono la crescita
    - Generalmente hanno elevata tessuto-specificità
    - Sotto-argomento 3

Presented with xmind